Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Note réglementaire REG2003-05

Imiprothrine

La matière active insecticide imiprothrine, son concentré de fabrication (l'intermédiaire de fabrication Pralle®) (les deux provenant de la Sumitomo Chemical Company), l'intermédiaire Multicide® 2734 et sa préparation commerciale, l'insecticide en aérosol anti-blattes Multicide® 27341 (tous deux de McLaughlin Gormley King Co.) ont reçu une homologation temporaire en vertu de l'article 17 du Règlement sur les produits antiparasitaires.

La préparation commerciale insecticide en aérosol anti-blattes Multicide® 27341 est destinée à l'usage domestique contre les blattes (coquerelles), les fourmis et les autres organismes nuisibles se trouvant à l'intérieur des habitations.

Cette note réglementaire présente un sommaire des données examinées et expose les raisons qui justifient la décision réglementaire touchant ces produits.

(also available in English)

Le 15 mai 2003

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec la :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

ISBN : 0-662-88904-5
Numéro de catalogue : H113-7/2003-5F-IN

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2003

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Avant-propos

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada a accordé une homologation temporaire de l'insecticide de qualité technique imiprothrine et du produit destiné à la fabrication Pralle®, fabriqués par la Sumitomo Chemical Company Ltd., ainsi qu'à leurs préparations commerciales, l'intermédiaire Multicide® 2734 et l'insecticide en aérosol anti-blattes Multicide® 27341, produits par la McLaughlin Gormley King Company (MGK) pour la lutte contre les blattes (coquerelles), les fourmis et d'autres organismes nuisibles se trouvant à l'intérieur des habitations.

La Sumitomo Chemical Company effectuera des études additionnelles (une étude de neurotoxicité subchronique et une étude de neurotoxicité au niveau du développement pour mieux définir le potentiel neurotoxique de l'imiprothrine) et fournira des données sur la transformation de la fraction cyclopropanecarboxylique obtenue par hydrolyse de la molécule d'imiprothrine, comme condition aux homologations temporaires. Après examen de ces renseignements additionnels, l'ARLA publiera un projet de décision réglementaire et demandera aux parties intéressées de lui faire part de leurs commentaires avant de prendre une décision finale quant à l'homologation de ce produit.

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations, classification proposée et projets d'étiquette 1
1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient 1
1.2 Propriétés physicochimiques de la matière active 2

2.0 Méthodes d'analyse 4
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'obtenue 4
2.2 Méthode d'analyse de la formulation 4

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 4
3.1 Effets d'importance sanitaire pour les hommes et les animaux, causés par leur exposition à la matière active ou à ses impuretés, ou encore à leurs produits de transformation 4
3.2 Choix d'un effet toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition occasionnelle ou professionnelle 7
3.3 Effets sur la santé humaine et animale, attribuables à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient 7
3.3.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui manipulent ces produits 7
3.3.2 Exposition occasionnelle 8
3.3.3 Ouvriers 9

4.0 Résidus 9

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement 10
5.1 Résumé du comportement et du devenir de l'imiprothrine dans l'environnement 10
5.1.1 Transformation 10
5.1.2 Mobilité 10
5.1.3 Produits de transformation 10
5.2 Concentrations prévues dans l'environnement 10

6.0 Effets sur les espèces non ciblées 11
6.1 Espèces terrestres 11
6.2 Espèces aquatiques 11
6.3 Évaluation du risque environnemental 11
6.4 Mesures d'atténuation 11
6.5 Données manquantes et clarifications 11

7.0 Résumé intégré sur l'efficacité 12
7.1 Efficacité contre les organismes nuisibles domestiques 12
7.2 Lutte intégrée antiparasitaire et acquisition de la résistance à l'imiprothrine 13

8.0 Politique de gestion des substances toxiques 13

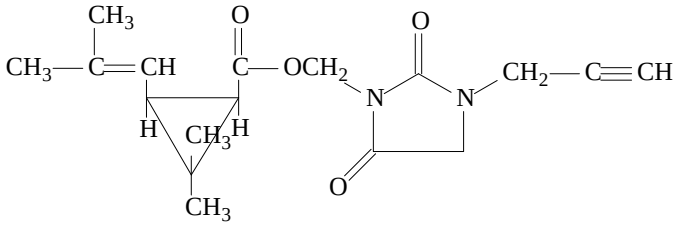
9.0 Décision réglementaire 14

Liste d'abréviations 15

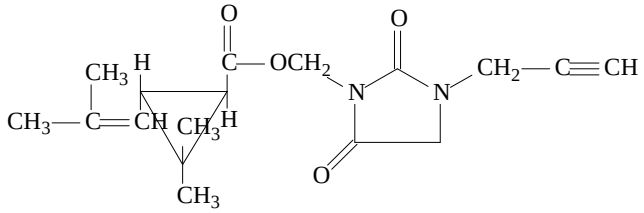
Annexe I Tableau récapitulatif des études de toxicité avec l'imiprothrine 16

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations, classification proposée et projets d'étiquette

1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient

Nom commun :	Imiprothrine
Utilité :	Insecticide
Nom chimique : (Union internationale de chimie pure et appliquée) :	(1*R*)-*cis*,*trans*-2,2-diméthyl-3-(2-méthylprop-1-én-1-yl)cyclopropane-1-carboxylate de [2,5-dioxo-3-prop-2-ynylimidazolidin-1-yl]méthyle
(Chemical Abstract Service [CAS]) :	2,2-diméthyl-3-(2-méthyl-1-propényl)cyclopropanecarboxylate de [2,5-dioxo-3-(2-propynyl)-1-imidazolidinyl]méthyle
Numéro CAS :	72963-72-5
Formulaire moléculaire :	$C_{17}H_{22}N_2O_4$
Masse moléculaire :	318,37
Formule développée :	

isomère (1R,3S) ou (1R)-cis de l'imiprothrine



isomère (1R,3R) ou (1R)-trans de l'imiprothrine

Pureté nominale de la matière active (m.a.) :	92,2 %
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre :	L'imiprothrine de qualité technique ne renferme pas d'impuretés ni de microcontaminants figurant sur la liste des substances toxiques de la Voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.

1.2 Propriétés physicochimiques de la matière active

Produit technique : Imiprothrine® de qualité technique (appelée ci-après imiprothrine).

Propriétés	Résultats	Commentaires
Couleur et état physique	Liquide visqueux couleur d'ambre	
Odeur	Légèrement sucrée	
Température ou plage de fusion	S. O.	
Température ou plage d'ébullition	Il y a dégradation de la matière active de qualité technique (MAQT) avant qu'on atteigne une température d'ébullition	
Densité	1,122	
Pression de vapeur à 25 °C	$1{,}86 \times 10^{-6}$ Pa	Non volatile
Constante d'Henry à 20 °C	$6{,}25 \times 10^{-6}$ Pa	Non volatile
UV ou spectre visible	Pas d'absorbance dans l'UV ni dans le spectre visible	Faible potentiel de phototransformation
Solubilité (mg/L) dans l'eau à 20 °C	pH 6,5 — mg/L 93,5	Soluble
Solubilité (g/L) dans les solvants organiques	Solvant — Solubilité *n*-octanol — soluble méthanol — soluble acétonitrile — soluble acétone — soluble hexane — 6,2 g/L	
Coefficient de partage *n*-octanol/eau (log K_{oe})	pH 6,2–6,6 — log K_{oe} 2,9	Potentiel de bioconcentration ou de bioaccumulation
Constante de dissociation	S. O. Le composé ne se dissocie pas.	
Stabilité (température, métaux)	Stable pendant 14 jours à 54 °C. Stable lorsqu'il est en contact avec de l'acier enrobé de résine ou de l'acier non enrobé.	

Concentré de fabrication : Multicide® Intermediate 2734, appelé ci-après Multicide® 2734.

Garantie (exprimée en valeur nominale) :

imiprothrine	8,0 %
d-phénothrine	10,0 %
N-octylbicycloheptènedicarboximide (MGK®264)	20,0 %

Concentré de fabrication : Pralle® (produit pour la fabrication, appelé ci-après Pralle).

Garantie (exprimée en valeur nominale) :

imiprothrine	50,5 %

Préparation commerciale : Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 (aérosol contre les blattes, appelé ci-après Multicide® 27341).

Propriétés	**Résultats**
Couleur	Blanc opaque
Odeur	Distillat de pétrole
État physique	Liquide
Type de formulation	Bouillie sous pression
Garantie (exprimée en valeur nominale)	imiprothrine 0,40 % *d*-phénothrine 0,50 % N-octylbicycloheptènedicarboximide (MGK®264) 1,00 %
Matériau et description du contenant	Contenant pour aérosol, en métal enrobé
Densité	0,900 à 20 °C
pH d'une dispersion à 1 % dans l'eau	6,7
Pouvoir oxydant ou réducteur	N'est ni oxydant ni réducteur
Stabilité à l'entreposage	Chimiquement stable pendant 12 mois à 37,8 °C
Explosibilité	S. O.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'obtenue

Une méthode fondée sur la chromatographie gazeuse (CG) a été utilisée pour l'analyse de la matière active et deux méthodes de CG ont servi à analyser les principales impuretés apparentées structurellement, présentes dans le produit de qualité technique ($\geq$0,1 %). Ces méthodes se sont révélées suffisamment spécifiques et d'une bonne linéarité, et elles sont assez précises et assez exactes.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Une méthode fondée sur la CG a servi à analyser la matière active dans la formulation. Il a été établi que cette méthode est suffisamment spécifique et d'une bonne linéarité, qu'elle est assez précise et assez exacte, et enfin qu'elle convient comme méthode de contrôle pour s'assurer que la loi est bien observée.

Conclusion : les données chimiques pour l'imiprothrine, le Pralle, le Multicide® 2734 et le Multicide® 27341 sont complètes. La matière active de qualité technique (MAQT) a été complètement analysée, et les spécifications sont fondées sur l'analyse de la matière active et des impuretés dans sept lots à l'aide de méthodes d'analyse spécifiques et validées. La MAQT ne devrait pas contenir d'impuretés ni de microcontaminants figurant sur la liste de substances de la Voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST). Les propriétés physicochimiques requises pour la MAQT et la préparation commerciale ont été déterminées à l'aide de méthodes acceptables. On a employé une méthode fondée sur la CG, pleinement validée pour l'analyse de la matière active dans la formulation.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Effets d'importance sanitaire pour les hommes et les animaux, causés par leur exposition à la matière active ou à ses impuretés, ou encore à leurs produits de transformation (voir annexe I).

Des études de toxicocinétique chez les rats, avec les isomères cis et trans de l'imiprothrine ont révélé une absorption rapide, avec excrétion principalement par l'urine et, en quantités moindres, par les fèces et l'air expiré. Il n'y avait pas de différence apparente dans la vitesse et le degré d'absorption et d'excrétion d'un sexe à l'autre, mais l'administration de l'isomère trans a entraîné des concentrations plus élevées dans le sang, comparativement à l'isomère cis. L'imiprothrine était distribuée généralement et uniformément dans les tissus, la proportion la plus élevée se situant dans le foie. Il n'y avait pas de différence apparente d'un sexe à l'autre dans la distribution tissulaire ni dans le profil des métabolites. L'imiprothrine se trouvait fortement métabolisée, avec plus de 11 métabolites urinaires différents et jusqu'à 15 métabolites fécaux différents après l'administration de l'isomère cis. L'administration de l'isomère trans a conduit à la

détection de 11 métabolites urinaires et de 12 métabolites fécaux. Parmi les principales réactions métaboliques il y avait le clivage du lien ester et la déshydroxyméthylation des alcools résultants, l'hydroxylation du noyau imidazolidine, la désalkylation du groupe prop-2-ynyle et l'oxydation du groupe ω-*trans*-méthyle dans la chaîne latérale isobuténylе.

L'imiprothrine est modérément toxique si l'exposition est par voie orale, légèrement toxique par inhalation, et faiblement toxique si l'exposition a lieu par voie cutanée. Le composé n'est pas un irritant oculaire et n'irrite que de façon minime la peau. L'imiprothrine est considérée comme un sensibilisant. Parmi les signes cliniques de toxicité observés après exposition par voie orale et par inhalation, on peut citer les suivants : ataxie, respiration irrégulière, incontinence urinaire, marche sur les orteils, tremblements.

Des études de toxicité aiguë avec le Pralle (54,8 % d'imiprothrine) ont révélé une faible toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Les signes cliniques de toxicité après exposition par voie orale et par inhalation étaient semblable à ceux observés dans le cas de l'imiprothrine de qualité technique. Le Pralle n'était pas un irritant pour la peau et n'irritait que de façon minime les yeux. Les essais de sensibilisation de la peau n'ont pas donné de résultat positif en utilisant les mêmes méthodes que celles employées pour évaluer le pouvoir sensibilisant de la MAQT.

Le profil de toxicité aiguë du Multicide® 2734 (16 % d'imiprothrine plus d'autres matières actives) a révélé une faible toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Bien qu'aucun cas de mortalité n'ait été constaté lors de l'étude de toxicité aiguë par voie cutanée, on a observé une diminution de l'activité des pattes postérieures chez l'espèce étudiée (lapin). Le seul signe de toxicité clinique était l'inactivité constatée lors de l'étude de toxicité aiguë par inhalation. Le Multicide® 2734 n'était pas un irritant pour la peau et irritait les yeux de façon minime. On considère que le produit est un sensibilisateur potentiel.

Le Multicide® 27341 (à 5 % de Multicide® 2734) a entraîné une faible toxicité aiguë lors des essais de toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Le profil des signes cliniques était pratiquement le même que celui obtenu avec le Multicide® 2734. Le produit était un irritant minime pour les yeux et un irritant modéré pour la peau. Il a donné une réaction positive lors d'essais de sensibilisation de la peau.

On a administré des doses répétées par voie orale (rats, souris), par voie cutanée (rats) et par inhalation (rats). La toxicité systémique résultant d'une exposition cutanée à court terme se limitait à des effets sur le gain de poids corporel (m.c.). Mais, après exposition par voie orale et par inhalation, les principaux effets toxiques consistaient en une altération des paramètres érythrocytaires (numération), ce qui laisse supposer une anémie régénérative (augmentation de la numération réticulocytaire, diminution de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine [Hb] et de l'hématocrite [Ht]. Les signes cliniques de toxicité, attribuables au traitement, ne se retrouvaient que dans l'étude à court terme avec

exposition par inhalation, et il y avait une bonne corrélation avec les signes observés après une exposition aiguë par voie orale et par inhalation. Parmi les effets significatifs résultant de l'administration répétée d'imiprothrine, on peut citer des changements au niveau du poids corporel et du gain de poids corporel, des effets sur le foie, les glandes salivaires et la rate (augmentation de leur poids, effets pathologiques), et la perte des poils ou des moustaches (effet observé dans l'étude d'oncogénécité avec la souris). Il ne semblait y avoir aucune différence d'un sexe à l'autre, ni d'une espèce à l'autre, pour ce qui est de la sensibilité à la plupart des effets toxiques. En passant de l'administration à court terme à une administration chronique, on n'a pas observé d'augmentation significative de la toxicité de l'imiprothrine. Une étude d'une durée d'un an avec le chien (non présentée à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire [ARLA], mais pour laquelle on disposait d'un résumé d'une évaluation du California Department of Pesticide Registration) a révélé un profil de toxicité semblable à celui décrit ci-dessus, ainsi que des valeurs comparables pour la dose sans effet nocif observé (DSENO) et le seuil avec effet nocif observé (SENO) dans le cas des principaux effets toxiques.

Rien dans la base de données ne laissait supposer que l'imiprothrine exerçait des effets nocifs sur le système endocrinien des mammifères ou qu'il y avait augmentation de la sensibilité chez les jeunes. L'imiprothrine n'était pas tératogène pour les rats ou les lapins, même si certains effets ont été observés au niveau du développement (anomalies squelettiques) aux doses associées à une toxicité maternelle. Lors d'une étude de la reproduction portant sur plusieurs générations, on a constaté chez des petits une diminution du poids corporel et une augmentation de l'incidence de certaines anomalies squelettiques (côtes ou région lombaire), ainsi que les signes d'une toxicité parentale systémique; mais, il n'y avait aucun effet sur la capacité de reproduction des parents.

Lors d'essais de génotoxicité, les résultats d'ensemble de la batterie d'essais in vitro et in vivo montrent que l'imiprothrine n'est pas génotoxique; cependant, des résultats positifs ont été obtenus par activation métabolique exogène lors d'un essai in vitro pour les aberrations chromosomiques avec des cellules pulmonaires d'hamster chinois.

Après administration chronique du produit, le pouvoir oncogène n'a pas été établi chez le rat. Chez la souris, l'incidence d'adénocarcinomes alvéolaires chez les mâles et d'adénomes-adénocarcinomes alvéolaires combinés chez les deux sexes s'est élevée seulement à la dose la plus forte (7000 parties par million [ppm]) et cette incidence a été considérée comme imprévue et accidentelle.

Plusieurs études ont porté sur la neurotoxicité de l'imiprothrine après administration d'une dose unique par voie orale à des rats. Les signes de neurotoxicité étaient les suivants : coups saccadés des pattes antérieures, baisse de l'activité locomotrice, salivation, coloration de l'urine, tremblements, convulsions et diarrhée. Même si on n'a observé aucun effet attribuable au traitement sur le poids du cerveau, ni aucune modification structurelle du tissu du système nerveux, il n'a pas été possible d'obtenir une DSENO pour les effets neurotoxiques. Les SENO était de 100 mg/kg (m.c.) chez les femelles et de 200 mg/kg m.c. chez les mâles.

3.2 Choix d'un effet toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition occasionnelle ou professionnelle

On a déterminé que le Multicide® 27341 exerçait une faible toxicité aiguë après une étude de toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation, avec irritation minime des yeux et irritation modérée de la peau. Des essais de sensibilisation de la peau ont donné une réaction positive.

Comme l'exposition serait intermittente pour les personnes manipulant le produit, on a jugé que, dans le cas des DSENO, les études de 21 jours sur la toxicité par voie cutanée et de 28 jours sur la toxicité par inhalation seraient les plus pertinentes pour représenter les voies et la durée prévisibles de l'exposition professionnelle. Dans la première, le principal effet systémique était une diminution du poids corporel, alors que dans la seconde, il y avait des signes cliniques indicateurs de neurotoxicité.

Étant donné le laps de temps séparant deux applications (le produit ne doit pas être appliqué plus d'une fois par semaine) et le fait que l'imiprothrine est rapidement métabolisée et excrétée, on a également jugé approprié de considérer chaque application comme une exposition aiguë. À partir de là, le SENO de 100 mg/kg m.c. par jour de l'étude de neurotoxicité aiguë a été considéré comme la concentration minimale la plus pertinente pour les signes cliniques de neurotoxicité constatés dans la présente étude. De plus, vu qu'aucune DSENO n'a été établie pour cette étude, on a jugé bon de tenir compte d'un facteur d'incertitude additionnel de 3 pour l'évaluation du risque correspondant à cet effet toxicologique.

L'exposition post-traitement serait d'une durée intermédiaire, par voie cutanée (chez les adultes et les enfants) et par ingestion (chez les enfants). L'exposition par voie d'inhalation serait très peu élevée. Les valeurs de référence toxicologique les plus appropriées pour l'évaluation du risque de post-traitement est la DSENO de 300 mg/kg m.c. par jour de l'étude de 21 jours sur la toxicité par voie cutanée et la DSENO de 6 mg/kg m.c. par jour de l'étude de 90 jours sur les rats pour la voie orale. Dans chaque cas, les marges d'exposition cibles serait de 300 puisqu'une étude de neurotoxicité subchronique n'a pas été soumise.

3.3 Effets sur la santé humaine et animale, attribuables à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient

3.3.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui manipulent ces produits

Le Multicide® 27341 est une formulation aérosol prête à l'emploi dans les fissures et les crevasses à l'intérieur des habitations. La préparation commerciale proposée renferme la nouvelle matière active, soit l'imiprothrine (0,4 %).

L'exposition des occupants d'habitations appliquant le Multicide® 27341 a été évaluée selon la *Pesticide Handlers Exposure Database* (PHED, version 1.1). Les sous-ensembles de la PHED sont conformes aux critères d'évaluation de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) et représentent donc une base adéquate pour l'estimation de l'exposition des personnes qui manipulent ces produits aux fins des utilisations proposées.

Selon les données fournies par la PHED, l'exposition serait surtout de nature cutanée (< 1 % par inhalation). L'exposition résultant d'un dépôt sur la peau serait de 0,0233 mg de matière active (m.a.)/kg m.c. par jour (ajustement optimal de la tendance centrale). L'exposition résultant de l'inhalation serait de 0,000 137 mg m.a./kg m.c. par jour (ajustement optimal). En supposant que les degrés d'absorption par voie orale et par voie cutanée sont équivalents, l'exposition totale (dépôt cutané et inhalation) serait de 0,0231 mg m.a./kg m.c. par jour (ajustement optimal). Selon le profil d'emploi proposé, l'exposition pourrait se produire de façon intermittente au cours de l'année (c.-à-d. lors de brèves expositions, généralement pas plus d'une fois par semaine).

Dans le cas de l'occupant d'une habitation, qui pulvérise le Multicide® 27341, les marges d'exposition, spécifiques pour la voie, correspondant à des effets toxicologiques de la toxicité systémique étaient basées sur la DSENO de 5 mg/kg m.c. par jour de l'étude de 28 jours par inhalation chez les rats, avec comme base l'incidence plus grande de signes cliniques à la dose supérieure; et sur la DSENO de 300 mg/kg m.c. par jour de l'étude de toxicité de 21 jours par voie cutanée chez les rats, avec comme base le gain réduit de poids corporel à la dose supérieure. Pour la voie cutanée, la marge d'exposition est de > 12 000. Pour l'inhalation, elle est de 36 500. De plus, il y a une marge d'exposition de 4300 pour le SENO de 100 mg/kg m.c. par jour dans l'étude de neurotoxicité avec administration d'une seule dose par voie orale. Ces marges d'exposition sont considérées comme suffisantes.

3.3.2 Exposition occasionnelle

Étant donné le profil d'emploi restreint proposé (c.-à-d. dans les fissures et les crevasses seulement) et la faible pression de vapeur de l'imiprothrine (soit $1{,}86 \times 10^{-6}$ Pa à 25 °C), l'exposition des occupants (y compris l'adulte appliquant le produit) par inhalation était considérée comme très faible. Les données produites par le modèle Multichamber Concentration and Exposure (MCCEM) de l'EPA des États-Unis arrivent à la même conclusion.

Après des applications dans les fissures et les crevasses, l'exposition des occupants par voie cutanée et par ingestion autre que par les aliments est considérée comme peu élevée. Cependant, il est possible qu'il y ait exposition des enfants plus importante, toujours par voie cutanée et par ingestion autre que par les aliments, après des applications localisées.

Deux études portaient sur l'exposition potentielle par voie cutanée et par ingestion autre que par les aliments. Dans la première étude, des résidus transférables d'imiprothrine ont été caractérisés immédiatement après l'application d'un produit aérosol sur un tapis à l'aide d'une technique utilisant un applicateur-traîneau; la dissipation du produit a été déterminée après plusieurs intervalles de temps successifs (soit 2 heures, 6 heures et 24 heures après l'application). Les limites de l'étude (p. ex. l'absence de matrices d'échantillonnage autres que le tapis, les différences de formulation entre la substance étudiée et la formulation commerciale proposée, et le petit nombre de données localisées écartent la possibilité d'utiliser ces données de façon quantitative. Dans une seconde étude, on a, après le dépôt de l'imiprothrine sur diverses surfaces (plateau d'aluminium, bande de tissu), évalué la dissipation de la matière active en fonction du temps, dans des conditions environnementales variables à l'intérieur d'un bâtiment. Les résidus ont été analysés immédiatement après l'application, puis après une semaine, deux semaines, quatre semaines et huit semaines. Les limites de l'étude écartent toute possibilité d'utiliser ces données de façon quantitative. Cependant, les données montrent que les résidus d'imiprothrine se dissipent avec le temps dans un milieu intérieur.

Le demandeur a également utilisé des algorithmes à limite supérieure pour obtenir des estimations de l'exposition post-traitement pour le sous-groupe des jeunes après des applications localisées. Cependant, cette démarche ne donne pas des estimations suffisamment détaillées pour servir aux fins de l'évaluation du risque. On estime que les données sont insuffisantes pour évaluer l'exposition par voie cutanée et par ingestion autre que par les aliments, après des applications localisées de Multicide® 27341. Voilà la raison pourquoi l'énoncé suivant « Ne pas appliquer par épandage ou de façon localisée » sur l'étiquette proposée. Le palier 1 de l'évaluation du risque et de l'exposition démontre des marges adéquates d'exposition pour l'exposition post-traitement (exposition des adultes et des enfants) selon l'application dans les fissures et les crevasses. Pour réduire le potentiel d'exposition post-application, le produit doit être mis en marché avec un adaptateur de buse (dispositif semblable à une paille) pour le profilage du jet pulvérisé. Le mode d'emploi doit être modifié afin de donner des directives sur l'utilistion de l'adaptateur de buse.

3.3.3 Ouvriers

Sans objet, vu que le produit est proposé pour utilisation résidentielle

4.0 Résidus

Sans objet.

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement

5.1 Résumé du comportement et du devenir de l'imiprothrine dans l'environnement

5.1.1 Transformation

L'imiprothrine était stable à l'hydrolyse à pH 5. Le temps de dissipation de 50 % de l'imiprothrine (TD_{50}) était de 58,6 jours à pH 7, et de 17,9 heures à pH 9. L'hydrolyse de l'imiprothrine était catalysée en milieu basique. Le principal produit de transformation qu'on a identifié était la N-carbamoyl-N-propargylglycine. Ces résultats montrent que l'imiprothrine serait persistante dans l'eau à pH 5, mais non à des valeurs supérieures à pH 7.

Étant donné que le profil d'emploi est limité à l'intérieur des bâtiments, on n'a pas mesuré les vitesses de biotransformation dans les sols et les systèmes aquatiques .

5.1.2 Mobilité

On n'a pas déterminé le coefficient d'adsorption de Freundlich (K_d) ni le coefficient d'adsorption de carbone organique (K_{co}), toujours pour la même raison, à savoir que le profil d'emploi est limité à l'intérieur des bâtiments. L'imiprothrine est soluble dans l'eau et non volatile. Sa solubilité, sa volatilité et son taux d'hydrolyse montrent que ce composé, s'il est libéré dans l'environnement, peut être lessivé dans les eaux souterraines ou entraîné dans les eaux de surface.

5.1.3 Produits de transformation

Le principal produit de transformation identifié positivement dans l'étude de l'hydrolyse était la CPG (N-carbamoyl-N-propargylglycine) (24,26 % de récupération totale à pH 7 à 30 jours; 87,28 % de récupération totale à pH 9 à 122,66 h) avec un produit de transformation mineur, la PGH (1-propargylimidazolidine-2,4-dione) (1,81 % de récupération totale à pH 7 à 30 jours; 4,26 % de récupération totale à pH 9 à 122,66 h). Il y avait également un pic non identifié (1,67 % de récupération totale à pH 7 à 30 jours; 5,07 % de récupération totale à pH 9 à 122,66 h). On n'a pas déterminé la quantité totale de CO_2 ni de composés volatils.

5.2 Concentrations prévues dans l'environnement

On n'a pas calculé les concentrations environnementales prévues dans les sols et l'eau, ni dans les végétaux.

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

6.1 Espèces terrestres

Aucune donnée requise.

6.2 Espèces aquatiques

Aucune donnée requise.

6.3 Évaluation du risque environnemental

L'imiprothrine est hydrosoluble et non volatile. L'hydrolyse n'est sans doute pas une voie de transformation dans les eaux acides ou neutres, mais elle l'est dans les eaux alcalines. On n'a pas mesuré les vitesses de biotransformation ni les valeurs de K_d et K_{co}, vu que le profil d'emploi se limite à l'intérieur des bâtiments. Bien que la solubilité, la volatilité et le taux d'hydrolyse de l'imiprothrine montrent que ce composé, s'il est libéré dans l'environnement, peut être lessivé dans les eaux souterraines ou être entraîné dans les eaux de surface, il n'a pas été possible de quantifier ce risque. Le log K_{oe} pour l'imiprothrine est de 2,9, ce qui montre que l'imiprothrine possède un potentiel de bioconcentration ou de bioaccumulation.

6.4 Mesures d'atténuation

Il faut veiller avec une extrême prudence à ce que les produits contenant l'imiprothrine soient éliminés conformément aux recommandations de l'étiquette.

6.5 Données manquantes et clarifications

Au cours de l'évaluation de l'imiprothrine, on a noté un manque de données : l'étude de l'hydrolyse a montré qu'il y avait clivage de l'imiprothrine au niveau de la liaison N–CH_2 à pH 7 et 9, avec génération des produits de transformation mentionnés à la Section 5.1.3, ainsi que d'une fraction cyclopropanecarboxylique. Le composé à l'étude a été radiomarqué sur le noyau imidazolidine seulement. Aucune information n'a donc pu être obtenue sur le taux de transformation de la fraction cyclopropane-carboxylique ou des produits résultant de l'hydrolyse.

Il faudrait obtenir des données sur la transformation de la fraction cyclopropane-carboxylique résultant de l'hydrolyse de la molécule d'imiprothrine. Étant donné que de nombreux pyréthroïdes ont une structure comparable, on devrait pouvoir trouver cette information dans la documentation scientifique.

7.0 Résumé intégré sur l'efficacité

7.1 Efficacité contre les organismes nuisibles domestiques

Des études au laboratoire visant à évaluer l'efficacité de l'imiprothrine contre les blattes, ainsi que l'efficacité du Multicide® 27341 (0,4 % d'imiprothrine, 0,5 % de *d*-phénothrine et 1,0 % de N-octylbicycloheptènedicarboximide) contre divers organismes nuisibles domestiques, ont été examinées dans le cadre de la demande d'homologation du Multicide® 27341 par McLaughlin Gormley King Company du Minnesota.

Les essais au laboratoire de l'imiprothrine ont montré que le produit à 0,4 % d'imiprothrine, appliqué sous forme d'aérosol à une dose de 180 mg m a./m^2, a permis d'exterminer 40 % des blattes germaniques après 48 h, ce qui confirme que l'imiprothrine a des propriétés insecticides et peut être considérée comme une matière active. De plus, l'application d'aérosol à 0,4 % d'imiprothrine a rapidement foudroyé (100 % en < 40 s) des blattes germaniques, soit tout seul, soit en combinaison avec 1 % de N-octylbicycloheptènedicarboximide (MGK®264), ou encore comme constituant du Multicide® 27341 (soit avec 0,5 % de *d*-phénothrine en plus de l'imiprothrine et du MGK®264).

On a évalué les études effectuées au laboratoire sur l'efficacité du Multicide® 27341 pour l'extermination des blattes, des fourmis noires gâte-bois, des grillons domestiques, des cloportes communs, des araignées, des puces de chat, des tiques sanguines et des organismes nuisibles dans les produits entreposés (soit le cucujide dentelé, le tribolium brun de la farine et le charançon du riz). Le Multicide® 27341 a permis de supprimer de façon acceptable (> 95 %) les blattes germaniques à la dose de 899 mg m.a./m^2 (189 mg d'imiprothrine/m^2) ou plus. Il y avait suppression acceptable de la blatte d'Amérique et de la blatte orientale (mortalité respective de 100 et 88 %) à des doses d'environ 3000 mg m.a./m^2 (626–638 mg d'imiprothrine/m^2) du produit. Le Multicide® 27341 appliqué à des doses de 277–2371 mg m.a./m^2 (58–500 mg d'imiprothrine/m^2) a également permis de supprimer de façon satisfaisante (88–100 %) les fourmis noires gâte-bois, les grillons domestiques, les cloportes communs, les araignées, les tiques sanguines, les puces de chat et les organismes nuisibles dans les produits entreposés. On n'a pas déterminé les doses efficaces minimales lorsqu'il y avait 100 % de mortalité.

En se basant sur ces données, il est possible d'accorder l'homologation du Multicide® 27341 selon les instructions de l'étiquette, à savoir que le produit doit être appliqué à un rythme de cinq secondes par mètre linéaire d'une hauteur de 15 cm. Pour les applications dans les fissures et les crevasses, cela donne une dose d'environ 3498 mg m.a./m^2 (733 mg d'imiprothrine, 910 mg de *d* phénothrine et 1855 mg de N-octylbicycloheptènedicarboximide) dans une zone large de 3 cm d'une bande qui a une largeur totale de 8 cm, zone où se trouve concentrée la pulvérisation.

7.2 Lutte intégrée antiparasitaire et acquisition de la résistance à l'imiprothrine

L'utilisation du Multicide® 27341 ne serait pas incompatible avec les pratiques actuelles de lutte intégrée. L'homologation ajouterait un autre pyréthroïde synthétique et une formulation à combinaison synergiste au marché des substances à usage domestique.

L'imiprothrine est une nouvelle matière active, et on ne sait pas encore si elle peut rendre résistants les arthropodes figurant sur la liste du projet d'étiquette provisoire. Étant donné que son mode d'action est équivalent à celui des autres pyréthroïdes synthétiques actuellement homologués dans cette classe de substances à usage domestique destinées au traitement des locaux, son homologation n'est pas considérée comme pouvant contribuer à une quelconque stratégie de gestion de la résistance.

8.0 Politique de gestion des substances toxiques

Matière active : pendant l'évaluation de l'imiprothrine, l'ARLA, après considération de la PGST et de la directive d'homologation Dir99-03, a déterminé que le log K_{oe} de l'imiprothrine est de 2,9, ce qui est inférieur à la valeur seuil $\geq$ 5,0 pour les substances de la Voie 1 de la PGST. En se basant sur cela, l'ARLA a conclu que l'imiprothrine ne répond pas aux critères de classification correspondant à la Voie 1 de la PGST. (Se reporter à la directive d'homologation Dir99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la politique de gestion des substances toxiques*, 12 mars 1999).

Produits de transformation : l'information fournie n'est pas suffisante pour pouvoir déterminer si les produits de transformation de l'imiprothrine satisfont aux critères de classification dans la Voie 1 de la PGST. Cependant, comme l'imiprothrine est destinée à être utilisée uniquement à l'intérieur de bâtiments, son impact sur l'environnement sera minime.

Préparations commerciales : les préparations commerciales ne renferment aucun produit de formulation inscrit sur la liste des substances de la Voie 1 de la PGST. À noter, cependant, que la préparation commerciale Multicide® 27341 contient un distillat de pétrole (CAS numéro 64742-47-8) comme solvant. Il s'agit d'un composé inerte de la Liste 2 de l'EPA (États-Unis). Les composés inscrits sur cette liste sont des toxines potentielles et feront l'objet d'essais hautement prioritaires aux États-Unis.

Microcontaminants : l'imiprothrine de qualité technique ne renferme aucune impureté présentant des problèmes toxicologiques, ni aucun microcontaminant de la Voie 1 de la PGST.

9.0 Décision réglementaire

L'Imiprothrine® de qualité technique, l'intermédiaire de fabrication Pralle®, l'intermédiaire Multicide® 2734 et l'aérosol anti-blattes Multicide® 27341 peuvent recevoir une homologation temporaire pour autant que l'aérosol anti-blattes Multicide® 27341 soit mis en marché avec un adaptateur de buse (dispositif semblable à une paille) pour le profilage du jet pulvérisé et à la condition que les éléments suivants soient fournis :

- étude de neurotoxicité subchronique et étude de neurotoxicité au niveau du développement pour mieux définir le potentiel neurotoxique de l'imiprothrine. L'étude de neurotoxicité subchronique est requise pour évaluation avant la fin de l'année 2004. L'échéancier de la soumission pour l'étude de DNT doit être fait en même temps que l'appel de données de l'EPA pour les pyréthroïdes synthétiques. Les renseignements sur l'horaire de l'appel de données de l'EPA pour les pyréthroïdes seront fournis à l'ARLA aussitôt que l'horaire sera connu.

- données sur la transformation de la fraction cyclopropanecarboxylique obtenue par hydrolyse de la molécule d'imiprothrine. (Étant donné que de nombreux pyréthroïdes synthétiques ont une structure comparable, on devrait pouvoir trouver cette information dans la documentation scientifique.) Ces données sont exigées car l'étude de l'hydrolyse a montré qu'il y avait clivage de l'imiprothrine au niveau de la liaison N–CH_2 à pH 7 et 9, avec génération des produits de transformation mentionnés à la Section 5.1.3, ainsi que d'une fraction cyclopropanecarboxylique. Le composé à l'étude a été radiomarqué sur le noyau imidazolidine seulement. Aucune information n'a donc pu être obtenue sur le taux de transformation de la fraction cyclopropanecarboxylique ou des produits résultant de l'hydrolyse.

Liste d’abréviations

ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CG	chromatographie en phase gazeuse
CL_{50}	concentration létale 50 %
CMM	cote maximale moyenne
DL_{50}	dose létale 50 %
DSENO	dose sans effet nocif observé
DT_{50}	temps de dissipation de 50 % du produit
EPA	Environmental Protection Agency
h	heure
Hb	hémoglobine
Ht	hématocrite
IIP	indice d’irritation primaire
K_d	coefficient d’adsorption de Freundlich
K_{co}	coefficient d’adsorption de carbone organique
K_{oe}	coefficient de partage octanol-eau
m.a.	matière active
m.c.	poids corporel
MCCEM	Multichamber Concentration and Exposure Model
NZB	Néo-Zélandais blanc
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
ppm	parties par million
SENO	seuil avec effet nocif observé

Annexe I Tableau récapitulatif des études de toxicité avec l'imiprothrine

Métabolisme

Vitesse et degré d'absorption et d'excrétion : absorption rapide; concentrations pics dans le sang atteintes après 1-9 h de l'administration; les concentrations dans le sang sont demeurées élevées jusqu'à environ 12 h, puis ont disparu rapidement. Les demi-vies biologiques d'élimination variaient de 6 à 12 h. Il n'y avait pas de différence apparente d'un sexe à l'autre; cependant, l'administration de l'isomère trans a donné des concentrations sanguines plus élevées que l'isomère cis. Excrétion rapide : environ 78–85 % de l'isomère cis était excrété dans l'urine et 4–15 % dans les fèces en l'espace de 24 h; environ 1–3 % de la dose administrée était excrétée dans l'air expiré. Environ 90–93 % de l'isomère trans était excrété dans l'urine en l'espace de 24 h, 4–7 % dans les fèces et 0,3–0,6 % dans l'air expiré.

Distribution et organe(s) cible(s) : après administration par voie orale de n'importe lequel des isomères, l'imiprothrine était distribuée largement et relativement uniformément dans les tissus. Les concentrations pics dans les tissus étaient atteintes 3 h après l'administration de la dose la plus faible, et 6 h après l'administration de la dose la plus forte. Les plus grandes proportions se retrouvaient dans le foie; il y avait également des concentrations relativement élevées dans les poils, le sang, les cellules sanguines, les os et les reins. Après sept jours, les résidus dans les tissus étaient tous très faibles. Le taux d'élimination était moins rapide dans les tissus après administration de l'isomère cis. Il n'y avait pas de différence apparente d'un sexe à l'autre.

Métabolites: le parent S-41311 n'a été décelé ni dans le sang ni dans l'urine, et il n'y en avait que de petites quantités dans les fèces. Après administration de l'isomère cis, on a décelé jusqu'à 11 métabolites différents dans l'urine et 15 dans les fèces. Après administration de l'isomère trans, il y avait jusqu'à 11 métabolites différents dans l'urine et 12 dans les fèces. Parmi les principales réactions métaboliques, on peut citer le clivage de la liaison ester et la déshydroxyméthylation des alcools résultants, l'hydroxylation du noyau imidazolidine, la désalkylation du groupe prop-2-ynyle et l'oxydation du groupe ω-*trans*-méthyle dans la chaîne isobutényle.

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Étude sur la toxicité aiguë : MAQT (95,3 %)			
Orale	Rats, Crj:CD 0, 500, 700 (femelles seulement), 1000, 1400, 2000, 2800 ou 4000 (mâles seulement) mg/kg	Dose létale 50 % (DL_{50}) : 900 mg/kg (femelles); 1800 mg/kg (mâles)	Modérément toxique, mortalité à ≥700 mg/kg chez les femelles et ≥ 1000 mg/kg chez les mâles; toutes les morts à 0,5–1 h après administration; parmi les signes cliniques observés à ces doses chez les deux sexes, il y avait une baisse d'activité spontanée, la pronation, la position de Sims, des tremblements, une marche ataxique, une respiration irrégulière, de l'incontinence urinaire et des taches sur la fourrure.
Cutanée	Rats, Crj:CD 2000 mg/kg	DL_{50} > 2000 mg/kg	Faible toxicité, pas de mortalité, pas de signes cliniques négatifs et pas d'effet sur le poids corporel.

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 0,418 ou 1,20 mg/L (réelles)	Concentration létale 50 % (CL_{50}) > 1,20 mg/L	Légèrement toxique, pas de mortalité; signes cliniques chez les deux sexes, notamment respiration irrégulière, marche sur les orteils, incontinence urinaire et pelage rude à ≥ 0,418 mg/L, après une heure d'exposition; signes additionnels notés à 1,20 mg/L chez les mâles et les femelles, notamment hypersensibilité, marche ataxique et perte de poils; ces signes sont absents au jour 9, excepté la perte de poils, qui s'est améliorée après le jour 13; gain de poids corporel plus faible chez les mâles à 0,418 mg/L au jour 3, et à 1,20 mg/L au jour 7; pas de mortalité, mais essais effectués jusqu'à 1,20 mg/L seulement; le produit est donc classé comme légèrement toxique.
Irritation des yeux	Lapins, Néo-Zélandais blancs (NZB) 0,1 mL	Cote maximale moyenne (CMM) : 0,56 Indice d'irritation primaire (IIP) : 3,7 (à une heure)	Irritation minime, légère rougeur et très faible chémosis conjonctival observés après une heure; tous les signes d'irritation avaient disparu après 48 h.
Irritation de la peau	Lapins, NZB 0,5 mL	CMM : 0 IIP : 0	Non irritant, pas de signes d'irritation chez aucun animal de l'étude.
Sensibilisation de la peau (essai de maximisation)	Cobayes, Hartley (mâles seulement)	Sensibilisateur cutané potentiel	Sensibilisateur « léger », très faible érythème observé chez 3 des 20 animaux sensibilisés, avec des érythèmes modérés à graves chez les témoins positifs et aucune réaction chez les groupes non sensibilisés.
Sensibilisation de la peau (méthode de Buehler)	Cobayes, Hartley (mâles seulement)	Non sensibilisant	Non sensibilisant, aucun signe de sensibilisation

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Étude sur la toxicité aiguë : Pralle® concentré de fabrication (54,8 % m.a.)			
Orale	Rats, Crj:CD (SD) 1000, 2000, 2600 (femelles seulement), 3200, 4000, 5000 (mâles seulement) mg/kg	DL_{50} : 2400 mg/kg (femelles), 4500 mg/kg (mâles)	Faible toxicité, mortalité à ≥ 2000 mg/kg chez les femelles et ≥ 4000 mg/kg chez les mâles, dans les 24 h après l'administration; signes cliniques observés chez les deux sexes à ≥ 2000 mg/kg, notamment baisse de l'activité spontanée, tremblements, convulsion clonique, marche ataxique, pronation, position de Sims, respiration irrégulière, incontinence urinaire et taches sur la fourrure; le gain de poids corporel était provisoirement altéré chez les deux sexes à ≥ 2000 mg/kg, du jour 1 jusqu'au jour 5.
Cutanée	Rats, Crj:CD 2000 mg/kg	DL_{50} > 2000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, aucun signe clinique et aucun effet sur le poids corporel.
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 2,81, 3,62 ou 4,43 mg/L	CL_{50} > 2,81 mg/L	Faible toxicité, mortalité à toutes les doses dans les 24 h après l'administration; signes cliniques observés chez les deux sexes dans la demi-heure après le début de l'exposition, notamment marche ataxique, marche sur les orteils, écoulement oculaire; hypersensibilité et tremblements, également notés à 3,62 mg/L; tous les signes avaient disparu au jour 7; gain de poids corporel temporairement altéré chez les deux sexes à ≥ 2,81 mg/L.
Irritation des yeux	Lapins, NZB 0,1 mL	CMM : 0 IIP : 1,3 (à une heure)	Irritation minime, légère rougeur et très faible chémosis conjonctival observés à une heure; tous les signes avaient disparu après 24 h.
Irritation de la peau	Lapins, NZB 0,5 mL	CMM : 0 IIP : 0	Non irritant; aucun signe d'irritation chez aucun animal étudié.
Sensibilisation de la peau (essai de maximisation)	Cobayes, Hartley (mâles seulement)	Non sensibilisant	Non sensibilisant, aucun signe de sensibilisation.
Sensibilisation de la peau (méthode de Buehler)	Cobayes, Hartley (mâles seulement)	Non sensibilisant	Non sensibilisant, aucun signe de sensibilisation.

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Étude sur la toxicité aiguë : Multicide® 2734 (16 % m.a. plus d'autres matières actives)			
Orale	Rats, CrL:CD(SD)BR 5000 mg/kg	DL_{50} > 5000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, aucun signe clinique et aucun effet sur le poids corporel.
Cutanée	Lapins, Hra:(NZB)SPF 2000 mg/kg	DL_{50} > 2000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité et aucun effet sur le poids corporel; au jour 2, ralentissement de l'activité des membres postérieurs; au jour 14, signes d'irritation cutanée, notamment érythème, oedème, atonie et desquamation.
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 2,69 mg/L	CL_{50} > 2,69 mg/L	Faible toxicité, aucune mortalité et aucun effet sur le poids corporel; inactivité notée chez les animaux pendant toute la période d'exposition.
Irritation des yeux	Lapins, NZB 0,1 mL	CMM : 1,3 IIP : 8,3 (à une heure)	Irritation minime, rougeur, chémosis et écoulement conjonctivaux observés à une heure; tous les signes d'irritation avaient disparu après 72 h
Irritation de la peau	Lapins, NZB 0,5 mL	CMM : 0 IIP : 0	Non irritant; aucun signe d'irritation chez aucun animal étudié.
Sensibilisation de la peau (méthode de Buehler)	Cobayes, Crl:(HA)BR (mâles seulement)	Sensibilisant potentiel de la peau	Sensibilisant, érythème léger à marqué après un essai de provocation.
Étude sur la toxicité aiguë : Multicide® 27341 (5 % de Multicide® 2734)			
Orale	Rats, CrL:CD(SD)BR 5000 mg/kg	DL_{50} > 5000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, aucun signe clinique et aucun effet sur le poids corporel.
Cutanée	Lapins, Hra:(NZB)SPF 2000 mg/kg	DL_{50} > 2000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité et aucun effet sur le poids corporel; au jour 2, ralentissement de l'activité des membres postérieurs; au jour 14, signes d'irritation cutanée, notamment érythème, oedème, atonie, desquamation, durcissement et fissuration.
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 3,82 mg/L	CL_{50} > 3,82 mg/L	Faible toxicité, aucune mortalité et aucun effet sur le poids corporel; inactivité notée chez les animaux pendant toute la période d'exposition.

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Irritation des yeux	Lapins, NZB Pulvérisation d'une seconde	CMM : 1,8 IIP : 5,7 (après une heure)	Irritation minime, rougeur, chémosis et écoulement conjonctivaux observés après une heure; tous les signes d'irritation avaient disparu après 72 h.
Irritation de la peau	Lapins, NZB 0,5 mL	CMM : 3,8 IIP : 4,5	Irritation modérée, blanchiment et fissuration observés chez tous les animaux; érythème et oedème notés du jour 1 jusqu'au jour 7; tous les signes d'irritation ont disparu au jour 14.
Sensibilisation de la peau (méthode de Buehler)	Cobayes, Crl:(HA)BR (mâles seulement)	Sensibilisateur potentiel de la peau	Sensibilisateur, érythème très léger à modéré après un essai de provocation.
Études de toxicité à court terme			
Cutanée, 21 jours	Rats, Sprague–Dawley 5/sexe/dose à 0, 100, 300 ou 1000 mg/kg m.c. par jour dans l'huile de maïs	Effets systémiques DSENO : 300 mg/kg par jour SENO : 1000 mg/kg m.c. par jour Effets cutanés DSENO : 1000 mg/kg m.c. par jour (mâles et femelles)	**Effets systémiques :** diminution du gain de poids corporel à 1000 mg/kg m.c. par jour **Effets cutanés :** légère augmentation de l'incidence et de la gravité de l'acanthose et de l'hyperkératose à 1000 mg/kg m.c. par jour chez les deux sexes, mais elles n'ont pas été jugées nocives.

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Inhalation, 28 jours	Rats, Sprague–Dawley 10/sexe/dose à 0, 0,0024, 0,022 ou 0,186 mg/L dans l'huile de maïs, 4 h par jour, de façon continue pendant 28 jours (mâles) ou 29 jours (femelles)	DSENO : 0,022 mg/L (mâles et femelles) (5,0 mg/kg m.c. par jour, mâles; 6,0 mg/kg m.c. par jour, femelles) SENO : 0,186 mg/L (mâles et femelles) (environ 50 mg/kg m.c.)	**0,186 mg/L :** augmentation de l'incidence de signes cliniques, notamment respiration irrégulière, ralentissement de l'activité spontanée, salivation, marche sur les orteils, écoulement nasal et incontinence urinaire (chez les deux sexes); sauts, hyperactivité et tremblements (chez les femelles); la majorité des signes cliniques ont été observés à partir du jour 1, pendant l'exposition de 4 h; diminution du gain de m.c. chez les mâles et les femelles, augmentation de la numération réticulocytaire et diminution de Hb et de Ht (chez les deux sexes), diminution du volume globulaire moyen et de la teneur globulaire moyenne en Hb (chez les mâles), diminution de la numération érythrocytaire (chez les femelles), augmentation du poids relatif du foie, foie plus foncé, augmentation du poids absolu et du poids relatif des glandes salivaires et hyperplasie des cellules acineuses des glandes salivaires (chez les deux sexes).
Régime alimentaire 90 jours	Rats, Crj:CD(SD) 12/sexe/dose à 0, 100, 3000, 6000 ou 10 000 ppm (0, 5,9, 179, 350 ou 611 mg/kg m.c. par jour, mâles; 0, 6,7, 197, 399 ou 657 mg/kg m.c. par jour, femelles)	DSENO : 100 ppm (5,9 mg/kg m.c. par jour, mâles; 6,7 mg/kg m.c. par jour, femelles) SENO : 3000 ppm (179 mg/kg m.c. par jour, mâles; 197 mg/kg m.c. par jour, femelles)	**3000 ppm et plus :** baisse du gain de m.c. et de la consommation d'aliments, diminution de Hb et de Ht (chez les deux sexes), augmentation de la γ-2-globuline, du cholestérol, des phospholipides et diminuiton des triglycérides (mâles); augmentation des réticulocytes (femelles) **6000 ppm et plus :** augmentation de l'albumine, des protéines totales, des leucocytes, des lyphocytes et des basophiles, temps de prothrombine prolongé et temps de thromboplastine activée (mâles); **10 000 ppm :** diminution de la γ-globuline et augmentation des réticulocytes et des neutrophiles (mâles); diminution de la numération érythrocytaire et augmentation de l'hypertrophie hépatocellulaire et hépatocytes éosinophiles (les deux sexes)

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Régime alimentaire 90 jours	Souris, Crj:CD-1 12/sexe/dose à 0, 1000, 3000, 5000 ou 7000 ppm (0, 130, 371, 643 ou 884 mg/kg m.c. par jour, mâles; 0, 150, 435, 803 ou 1239 mg/kg m.c. par jour, femelles)	DSENO non déterminée SENO : 1000 ppm (130 mg/kg m.c. par jour, mâles; 150 mg/kg m.c. par jour, femelles)	**1000 ppm et plus :** diminution de la numération érythrocytaire (mâles), augmentation de la numération réticulocytaire (mâles), augmentation du poids absolu et du poids relatif du foie (mâles et femelles); **3000 ppm et plus :** diminution de la numération érythrocytaire (femelles), diminution de Hb et de Ht (mâles et femelles) **5000 ppm et plus :** augmentation du poids absolu et du poids relatif de la rate (mâles), diminution du poids absolu des ovaires; **7000 ppm :** augmentation de la numération réticulocytaire (femelles), légère augmentation des numérations leucocytaire et lymphocytaire (mâles), légère hypertrophie hépatocellulaire (mâles), augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire au niveau de la rate (mâles et femelles)

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Toxicité chronique et pouvoir oncogène			
Régime alimentaire 104 semaines	Rats, Crj:CD (SD) 50/sexe/dose à 0, 50, 250, 2500 ou 5000 ppm (0, 1,8, 8,7, 90 ou 180 mg/kg m.c. par jour, mâles; 0, 2,2, 10,7, 109 ou 219 mg/kg m.c. par jour, femelles) Groupe complémentaire (14 rats/sexe/groupe) ont été sacrifiés à 52 semaines	Toxicité chronique DSENO : 250 ppm (8,7 mg/kg m.c. par jour, mâles; 10,7 mg/kg m.c. par jour, femelles) SENO : 2500 ppm (90 mg/kg m.c. par jour, mâles; 109 mg/kg m.c. par jour, femelles)	**Non néoplasiques** **2500 ppm et plus :** altération des paramètres hématologiques (diminution de Ht, du volume globulaire moyen et de la teneur globulaire moyenne), augmentation des paramètres enzymatiques hépatiques (ALT, AST, GGT) chez les mâles à 5000 ppm, augmentation du poids du foie et des glandes salivaires, tuméfaction hépatique chez les mâles à 2500 ppm et chez les deux sexes à 5000 ppm, tuméfaction des glandes salivaires uniquement chez les mâles à 5000 ppm, augmentation de l'incidence de l'hypertrophie des cellules acineuses dans les glandes salivaires submandi-bulaires chez les deux sexes, augmentation de l'incidence de l'hémosidérose de la rate chez les femelles à 2500 et 5000 ppm à la semaine 52, et à un degré beaucoup moindre à la semaine 104, augmentation de l'incidence des foyers d'altération cellulaire au niveau du foie et hyperplasie du canal cholédoque chez les femelles à $\geq$ 2500 ppm. **Oncogénicité** Dans cette étude, aucun pouvoir oncogène n'a été constaté chez les rats à la dose la plus élevée.

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Régime alimentaire 78 semaines	Souris, Crj:CD-1 51/sexe/dose à 0, 100, 3500 ou 7000 ppm (0, 10, 354 ou 702 mg/kg m.c. par jour, mâles; 0, 12, 409 ou 814 mg/kg m.c. par jour, femelles) Plus 15/sexe/groupe à 52 semaines	**Toxicité chronique** DSENO : 100 ppm (10,2 mg/kg m.c. par jour, mâles; 11,8 mg/kg m.c. par jour, femelles) SENO : 3500 ppm (354 mg/kg m.c. par jour, mâles; 409 mg/kg m.c. par jour, femelles)	**Effets non néoplasiques** **3500 ppm et plus :** augmentation de la mortalité chez les femelles; diminution de la m.c. et du gain de m.c. chez les deux sexes; augmentation absolue et relative du poids du foie chez les deux sexes à 52 semaines et chez les femelles seulement à 78 semaines; augmentation de l'incidence de la décoloration en noir du foie chez les deux sexes des animaux sacrifiés avant la fin et des animaux du groupe principal; **Effets sur le foie :** augmentation de l'incidence de l'hypertrophie hépatocellulaire chez les deux sexes, et des foyers d'altération cellulaire chez les mâles; **7000 ppm :** augmentation de la mortalité chez les femelles, augmentation de l'incidence de la perte de poils et des moustaches chez les deux sexes; diminution de la m.c. et du gain de m.c. chez les deux sexes, diminution de la consommation d'aliments chez les deux sexes, augmentation du poids absolu et relative du foie chez les deux sexes au sacrifice avant la fin et à 78 semaines, avec augmentation de l'incidence de la décoloration en noir du foie, de l'hypertrophie hépatocellulaire et des foyers d'altération cellulaire au niveau du foie chez les deux sexes; À 52 semaines, les paramètres hématologiques se trouvent altérés chez les mâles : diminution de la numération érythrocytaire, de Hb et de Ht et augmentation des réticulocytes, légère anémie régénérative; Aucun effet apparent sur la moelle osseuse et aucun signe d'anémie à 78 semaines;

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
(suite)			**Effets néoplasiques** **7000 ppm :** augmentation de l'incidence d'adénocarcinomes alvéolaires chez les mâles et d'adénomes-adénocarcinomes alvéolaires combinés chez les deux sexes. Cette augmentation est considérée comme imprévue et accidentelle.
Toxicité au niveau de la reproduction et du développement			
Reproduction sur plusieurs générations	Rats, Crl:CD BR VAF/Plus (Sprague–Dawley) 30/sexe/dose 0, 200, 2000 ou 6000 ppm (0, 12, 126 ou 369 mg/kg m.c. par jour, mâles avant accouplement; 0, 15, 144 ou 423 mg/kg m.c. par jour, femelles, avant accouplement)	**Toxicité parentale** DSENO = 200 ppm (15 mg/kg m.c. par jour) (femelles); 2000 ppm (126 mg/kg m.c. par jour) (mâles) SENO = 2000 ppm (144 mg/kg m.c. par jour) (femelles); SENO = 6000 ppm (369 mg/kg m.c. par jour) (mâles) **Toxicité pour la reproduction** DSENO = 6000 ppm (369 mg/kg m.c. par jour, mâles; 423 mg/kg m.c. par jour, femelles) **Toxicité pour la progéniture** DSENO = 2000 ppm (126 mg/kg m.c. par jour, mâles; 144 mg/kg m.c. par jour, femelles) SENO = 6000 ppm (369 mg/kg m.c. par jour, mâles; 423 mg/kg m.c. par jour, femelles)	**Toxicité parentale** **2000 ppm et plus :** hémosidérose splénique plus grave chez les femelles parentales P_1 **6000 ppm :** augmentation du poids du foie (chez les femelles des deux générations, mais chez les mâles P_1 seulement), diminution du gain de m.c. et de la consommation alimentaire chez les deux sexes des deux générations, augmentation de l'incidence de l'hémosidérose splénique chez les deux sexes des deux générations. **Toxicité pour la reproduction** Aucun effet attribuable au traitement n'a été signalé. **Toxicité pour la progéniture** **6000 ppm :** diminution de la m.c. des petits chez F_1 et F_2, augmentation de l'incidence d'un surnombre de paires de côtes, d'une 14^e côte, augmentation de l'ossification dans les vertèbres thoraciques et diminution de l'ossification dans les vertèbres lombaires (c.-à-d. d'anomalies squelettiques).

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Étude de plages de toxicité pour le dévelop-pement	Rats, Sprague–Dawley 10 femelles gravides/dose à 0, 400, 600, 800 ou 1000 mg/kg m. c. par jour aux jours 6 à 17 de la gestation.	**Toxicité maternelle** DSENO = 400 mg/kg m.c. par jour SENO (maternelle) : 600 mg/kg m.c. par jour **Toxicité pour le développement** DSENO = 600 mg/kg m.c. par jour SENO = 800 mg/kg m.c. par jour	**Toxicité maternelle** **600 mg/kg m.c. par jour et plus :** diminution de la consommation alimentaire moyenne au début de l'administration, signes cliniques de toxicité après 10 min d'administration (convulsion clonique, exophtalmie, incontinence urinaire et pronation). **800 mg/kg m.c. par jour et plus :** mortalité maternelle, diminution du gain de m.c. **Toxicité pour le développement** **800 mg/kg m.c. par jour et plus :** baisse de la m.c. du foetus. **Aucun signe de pouvoir tératogène**.
Toxicité pour le développement	Rats, Sprague–Dawley Crj:CD, 36 femelles/dose à 0, 50, 200 ou 600 mg/kg m.c. par jour aux jours 6 à 17 de la gestation (24 femelles utilisées pour l'étude des effets toxiques sur le développement, 12 gardées pour la phase de reproduction sans autre administration de la matière à l'essai)	**Toxicité maternelle** DSENO = 50 mg/kg m.c. par jour SENO = 200 mg/kg m.c. par jour **Toxicité pour le développement** DSENO = 50 mg/kg m.c. par jour SENO = 200 mg/kg m.c. par jour	**Toxicité maternelle** **200 mg/kg m.c. par jour et plus :** diminution du gain de m.c. et de la consommation alimentaire pendant la période d'administration **600 mg/kg m.c. par jour :** deux cas de mortalité attribués au traitement, signes cliniques, notamment tremblements, convulsion clonique, exophtalmie, pronation, marche titubante, incontinence urinaire **Toxicité pour le développement** **200 mg/kg m.c par jour et plus :** augmentation de l'incidence d'anomalies squelettiques (au niveau des côtes lombaires) **600 mg/kg m.c. par jour :** augmentation de l'incidence d'anomalies viscérales (résidu thymique dans le cou), les données de la phase de reproduction ont confirmé l'observation au niveau des côtes lombaires et ont montré que la maturation, le comportement et les capacités d'apprentissage de F_1 demeurent inchangés. **Aucun signe de pouvoir tératogène**

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Toxicité pour le développement	Lapins, JW-NIBS Phase I : 15 à 17 femelles gravides/dose à 0, 30, 100 ou 300 mg/kg m.c. par jour, aux jours 6 à 18 de la gestation. Phase II : 20 femelles gravides/dose à 0, 3, 10 ou 30 mg/kg m.c. par jour, aux jours 6 à 18 de la gestation.	**Toxicité maternelle** DSENO = 30 mg/kg m.c. par jour SENO = 100 mg/kg m.c. par jour **Toxicité pour le développement** DSENO = 100 mg/kg m.c. par jour SENO = 300 mg/kg m.c. par jour	**Toxicité maternelle** **100 mg/kg m.c. par jour et plus :** diminution du gain de m.c. et de la consommation alimentaire **300 mg/kg m.c. par jour :** mortalité, perte de m.c., avortements, urine rouge pâle **Toxicité pour le développement** **300 mg/kg m.c. par jour :** diminution de la m.c. moyenne du foetus, fusion des os propres du nez, hypoplasie du frontal. **Aucun signe de pouvoir tératogène**
Génotoxicité			
Étude	**Espèce ou souche ou type de cellule et concentrations ou doses employés**		**Résultats**
Mutations génétiques chez les bactéries	Souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538 de *Salmonella typhimurium*; *Escherichia coli* WP2uvrA 156–5000 µg/plaque, avec et sans activation		Négatifs
Mutations génétiques dans des cellules de mammifères in vitro	Cellules V79 d'hamster chinois 44,4–150 µg/mL sans activation 50–200 µg/mL avec activation		Négatifs
Synthèse non programmée de l'ADN	Hépatocytes primaires provenant de rats Sprague–Dawley 250, 500 ou 1000 mg/kg (par gavage)		Négatifs. L'étude a été considérée comme supplémentaire à cause de l'absence de numérations des grains grossiers du noyau et des grains cytoplasmiques; l'étude pourrait être acceptée si l'information manquante est fournie.
Aberrations chromosomiques	Cellules pulmonaires CHL/IU d'hamster chinois 50–200, 75–300 µg/mL sans activation 25–100 µg/mL avec activation		Résultats positifs avec activation à 75 et 100 µg/mL; l'activité clastogène se manifestait par des cassures de chromatides et par des échanges.
Test micronoyau (in vivo)	Mâles et femelles de souris CD-1 ICR 19, 38 ou 75 mg/kg (intrapéritonéale)		Négatifs; les manifestations de toxicité dans le groupe traité à 75 mg/kg comprenaient deux cas de mortalité, des tremblements, des convulsions cloniques, la pronation, la marche ataxique et l'incontinence urinaire.

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Neurotoxicité			
Effets maximaux au niveau du comportement (étude complémentaire seulement)	Rats Crl:CD(SD)BR 2/sexe/dose; dose unique par voie orale (0, 500,1000, 2000 mg/kg m.c., mâles; 0, 250, 500, 1000 mg/kg m.c., femelles)		**Effets maximums dans le comportement au niveau de la batterie d'observations fonctionnelles :** 1,25–1,5 h après administration chez les mâles; 0,5–0,75 h après administration chez les femelles. **Effets maximums dans le comportement au niveau de l'activité motrice :** 2–2,25 h après administration chez les mâles; 0,75–1 h après administration chez les femelles. Des manifestations de neurotoxicité (coups saccadés des pattes antérieures, diminution de l'activité motrice moyenne, salivation, coloration de l'urine) ont été observées aux doses les plus faibles de l'étude (250 mg/kg m.c. pour les femelles, 500 mg/kg m.c. pour les mâles)
Évaluation de la toxicité aiguë par voie orale (étude complémentaire seulement)	Rats Crl:CD(SD)BR 2/sexe/dose 0, 250, 500, 1000 ou 2000 mg/kg m.c.	Dose maximale non létale : 1000 mg/kg m.c., femelles; 2000 mg/kg m.c., mâles	**2000 mg/kg m.c. :** tremblements, convulsions, diminution temporaire du gain de m.c. (mâles); un seul cas de mortalité (femelles) **1000 mg/kg m.c. :** convulsions (femelles) **500 mg/kg m.c. :** aucun signe clinique significatif noté ni chez les mâles ni chez les femelles

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Batterie d'essais de neurotoxicité (acceptée pour l'étude de neurotoxicité aiguë, excepté qu'il n'y a aucune analyse neurochimique)	Rats Crl:CD(SD) 12/sexe/dose, dose unique par voie orale 0, 200, 600 ou 1000 mg/kg m.c., mâles; 0, 100, 300 ou 1000 mg/kg m.c., femelles	La DSENO n'a pas été déterminée SENO : 200 mg/kg m.c., mâles; 100 mg/kg m.c., femelles	**1000 mg/kg m.c. :** tremblements violents, diminution significative de l'activité motrice totale moyenne, deux cas de mortalité, coloration de l'urine, coups saccadés des pattes antérieures (femelles); légers tremblements chez l'un des animaux, coups saccadés des pattes antérieures, coloration de l'urine, diarrhée (mâles); **600 mg/kg :** coups saccadés des pattes antérieures, coloration de l'urine, diarrhée (mâles); **300 mg/kg :** salivation accrue; coloration de l'urine et coups saccadés des pattes antérieures (femelles); **200 mg/kg :** coups saccadés des pattes antérieures, coloration de l'urine, diarrhée (mâles); **100 mg/kg :** coloration de l'urine et coups saccadés des pattes antérieures (femelles); Aucun des signes ci-dessus n'a été observé chez les animaux témoins; le traitement n'a eu aucun effet sur la m. c. ni sur le poids absolu du cerveau, et n'a entraîné aucune pathologie grossière; Lors de l'évaluation neuropathologique, on n'a noté aucun changement structurel dans les tissus du système nerveux.